



## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ В СОСТАВЕ РЕЗИСТОМА ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКА С УЧЕТОМ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19

Е.А. Кригер<sup>1</sup>, А.В. Павленко<sup>2</sup>, Ю.П. Есин<sup>2</sup>, А.Л. Архипова<sup>2</sup>, С.Н. Ковальчук<sup>2</sup>, Л.Л. Шагров<sup>1</sup>, Н.И. Белова<sup>1</sup>, Н.П. Цыварева<sup>1</sup>, А.В. Кудрявцев<sup>1</sup>, Е.Н. Ильина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины, Москва, Россия

### Prevalence of antibiotic resistance genes in resistome of adult residents of arkhangel'sk with regard to the severity of COVID-19

E.A. Krieger<sup>1</sup>, A.V. Pavlenko<sup>2</sup>, Yu.P. Esin<sup>2</sup>, A.L. Arkhipova<sup>2</sup>, S.N. Kovalchuk<sup>2</sup>, L.L. Shagrov<sup>1</sup>, N.I. Belova<sup>1</sup>, N.P. Tsyvareva<sup>1</sup>, A.V. Kudryavtsev<sup>1</sup>, E.N. Ilina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

#### Резюме

**Цель:** оценить распространённость генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска с учётом тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Материалы и методы:** поперечное исследование проведено с октября по ноябрь 2022 г. (через 2,5 года от начала пандемии COVID-19) с участием случайной выборки (N=455) населения Архангельска в возрасте 42–76 лет. Процедура исследования включала опрос, определение иммуноглобулинов G к белкам вируса SARS-CoV-2 и выявление генов устойчивости к антибиотикам в образцах кала методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты:** практически все участники (98,5%) имели хотя бы 1 ген устойчивости к антибиотикам, у 5,6% выявлены детерминанты резистентности сразу к 3 классам антибиотиков. Распространённость генов устойчивости к макролидам составила 98,5%, к бета-лактамам – 29,0%, к гликопептидам – 16,0%. Гены резистентности к бета-лактамам чаще выявлялись среди участников, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 (44,8%), и среди лиц, часто болеющих острыми респираторными инфекциями (50,0%). Вакцинированные против SARS-CoV-2 (26,6%) и участники с сердечно-сосудистыми заболеваниями (17,0%) реже имели гены резистентности к бета-лактамам.

**Заключение:** выявлена высокая распространённость генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска. Определена связь между резистентностью к бета-лактамам и тяжестью перенесённой COVID-19. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации протоколов стартовой антибиотикотерапии и принятия решений, связанных с назначением антимикробных препаратов различным категориям взрослого населения.

**Ключевые слова:** резистом, антибиотикорезистентность, гены устойчивости к антибиотикам, COVID-19.

#### Abstract

**Objective:** to estimate the prevalence of antibiotic resistance genes in the resistome of adult residents of Arkhangelsk with regard to the severity of the novel coronavirus infection (COVID-19).

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted between October and November 2022 (2.5 years after the start of the COVID-19 pandemic) on a random sample (N=455) of Arkhangelsk population aged 42-76 years. The data collection involved a questionnaire survey, assessment of immunoglobulins G to S-, S2, N-proteins of SARS-CoV-2 and detection of antibiotic resistance genes in fecal samples by polymerase chain reaction.

**Results.** Almost all participants (98.5%) had at least one antibiotic resistance gene, the resistance determinants to three classes of antibiotics simultaneously were detected in 5.6%. The prevalence of resistance genes to macrolides was 98.5%, to beta-lactams – 29.0%, and to glycopeptides – 16.0%. Antibiotic resistance genes to beta-lactams were more prevalent among participants who had previously been hospitalized for COVID-19 (44.8%) and among those having had frequent acute respiratory infections (50.0%). Individuals vaccinated against SARS-CoV-2 (26.6%) and participants with cardiovascular diseases (17.0%) were less likely to have beta-lactam resistance genes.

**Conclusion.** The high prevalence of antibiotic resistance genes has been revealed in the resistome of adult residents of Arkhangelsk. We determined the association between resistance to beta-lactams and COVID-19 severity. The study results could be used to improve the protocols of antibiotic therapy and to guide a decision-making related to the antibiotic prescription in adults.

**Key words:** resistome, antibiotic resistance, antibiotic resistance genes, COVID-19.

## Введение

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой здравоохранения. За счёт распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью некоторые инфекции становятся трудноизлечимыми, что, в свою очередь, приводит к росту числа осложнений и неблагоприятных исходов, а также требует значительных экономических затрат на лечение [1]. Согласно прогнозам, в ближайшие 30 лет антибиотикорезистентность может стать причиной более 10 млн летальных исходов, что превышает прогнозируемые показатели смертности от онкологических заболеваний (8,2 млн), сахарного диабета (1,5 млн) и других причин [2].

Антибиотикорезистентность микроорганизмов кодируется комплексом генов устойчивости к антибиотикам (antibiotic resistance genes – ARGs), которые распространены не только среди патогенных бактерий, но и среди представителей нормальной микрофлоры. Микробиота кишечника содержит более 5 млн генов, что в десятки раз превышает количество генов в геноме человека. Гены, заключённые в микробных клетках, в совокупности образуют бактериальный пангеном. Часть пангенома, содержащая ARGs, называется резистомом [3]. Резистом формируется в раннем детстве. Количество и разнообразие ARGs положительно коррелирует с возрастом, наличием ожирения, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), воспалительных заболеваний кишечника [4]. Примечательно, что резистом может содержать гены резистентности к антибиотикам, которых человек никогда не получал [5].

ARGs естественным образом присутствуют в бактериальных сообществах, обеспечивая природную резистентность или низкую чувствительность к антибиотикам [6]. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть приобретена в результате мутаций, происходящих в бактериальных геномах [7]. Мутации могут затрагивать 1 или несколько генов, кодирующих аналогичные процессы в бактериальной клетке. В результате микроорганизмы могут приобретать устойчивость к одному или нескольким антимикробным препаратам, например, к антибиотикам, имеющим общую молекулярную мишень [8]. Кроме того, ARGs могут быть получены в результате обмена генетическим материалом с транзитными микроорганизмами, попадающими в желудочно-кишечный тракт из внешней среды [9]. Бактерии обмениваются генетическим материалом посредством мобилома, состоящего из плазмид, фагов, транспозонов, интегронов и других мобильных генетических элементов, способных осуществлять гори-

зонтальный перенос генов [5, 10]. Обмен ARGs легко осуществляется в кишечнике, где множество микроорганизмов находятся в тесном контакте друг с другом.

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может быть обусловлена различными механизмами: изменением проницаемости клеточной стенки бактерий, активацией систем выведения антибиотика из бактериальной клетки (эффлюкс), модификацией химической структуры компонентов бактериальной клетки, являющихся мишенью для антибиотика (модификация мишени), продукцией гидролизующих ферментов, уменьшающих способность антибиотиков связываться с мишенью или инактивирующих антибактериальные свойства препаратов [11]. К таким ферментам относятся бета-лактамазы, катализирующие расщепление бета-лактамного кольца пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов. По структуре бета-лактамазы делятся на ферменты серинового типа, содержащие в активном центре аминокислотный остаток серина, и металло-бета-лактамазы с наличием в активном центре атомов цинка [12]. К сериновым бета-лактамазам относятся ферменты ограниченного спектра действия типа TEM, SHV и расширенного спектра действия типа CTX-M (cefotaxime-beta-lactamase), AmpC (Ambler class C beta-lactamase), DHA (dhahran beta-lactamase), GES (Guiana extended-spectrum-beta-lactamase), KPC (klebsiella pneumoniae carbapenemase), OXA (oxacillinase), к металло-бета-лактамазам – ферменты типа IMP (imipenemase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase). Бета-лактамазы различаются по способности к гидролизу разных антимикробных препаратов и чувствительности к ингибиторам бета-лактамаз. Гены, кодирующие бета-лактамазы (*bla* гены), могут иметь плазмидную и хромосомную локализацию. Плазмидная локализация обеспечивает наиболее быструю горизонтальную передачу генов, что является одним из ведущих механизмов распространения антибиотикорезистентности [13].

Распространённость бактерий, устойчивых к основным классам антибиотиков (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды), варьирует в разных странах от 65 до 82% [1]. Нерациональное и избыточное использование антибиотиков в медицине и ветеринарии, неадекватный режим дозирования, широкое их применение в пищевой промышленности и животноводстве способствуют появлению и селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, которые могут быстро распространяться в окружающей среде [14].

Ситуация с антибиотикорезистентностью усугубилась в период пандемии новой коронавирус-

ной инфекции (COVID-19) в связи с увеличением использования антимикробных препаратов по всему миру [15]. По результатам исследований COVID-19 сопровождалась бактериальными осложнениями более чем в 50% случаев, антибиотики получали от 66% до 95% госпитализированных больных [16, 17]. В резистоме реконвалесцентов COVID-19, получавших антибиотикотерапию, отмечалось увеличение количества и разнообразия ARGs, среди которых преобладали гены устойчивости к бета-лактамам антибиотикам [18]. Также обнаруживались гены устойчивости к макролидам, тетрациклинам, аминогликозидам и полимиксинам [18]. Помимо этого, у получавших антибиотики реконвалесцентов COVID-19 отмечалось значительное увеличение количества мобильных генетических элементов, что, в свою очередь, увеличивало вероятность горизонтального переноса и объясняло большое разнообразие ARGs [18]. Исследования показали, что ARGs, полученные в результате приёма антибиотиков, могут сохраняться в резистоме в течение нескольких лет [19]. В связи с этим потенциальной угрозой может стать распространение реконвалесцентами COVID-19 ARGs, приобретённых в результате антибактериальной терапии или обмена генами с госпитальной флорой [14, 18]. Изучение кишечного резистома в постковидный период поможет определить ведущие механизмы формирования резистентности и адаптировать специфическое лечение бактериальных инфекций.

**Цель исследования** — оценить распространённость генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска с учётом тяжести перенесённой COVID-19.

### **Материалы и методы исследования**

#### *Участники исследования*

Сбор образцов и данных проводился в период с 3 октября по 10 ноября 2022 г. на базе Северного государственного медицинского университета (СГМУ) (Архангельск) под руководством Научно-исследовательского института системной биологии и медицины Роспотребнадзора (Москва).

К участию в исследовании приглашены 1005 мужчин и женщин в возрасте 42–76 лет, случайная выборка взрослого населения Архангельска, принимавшего участие в исследовании сердечно-сосудистых заболеваний «Узнай своё сердце» в 2015–2017 гг. и предоставившего разрешение команде исследования в Архангельске на доступ к медицинским данным, а также использование персональных и контактных данных для приглашения к участию в других исследованиях. Дизайн исследования «Узнай своё сердце» и способ формирования выборки подробно пред-

ставлены в публикации S. Cook [20]. Из числа приглашённых 463 человека согласились принять участие в исследовании резистома, отклик составил 46,1%. Процедура участия в исследовании включала опрос, сбор образцов крови и кала, которые проводились в клинко-диагностической поликлинике СГМУ. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СГМУ (протокол № 07/09-2022 от 28.09.2022 г.).

Образцы 8 участников были исключены из финального анализа ввиду объективных проблем (ингибирование), возникших на стадии генетического тестирования материала. Таким образом, исследуемая группа составила 455 человек.

#### *Сбор данных*

В ходе опроса участников собирались сведения о наличии хронических заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительные заболевания кишечника, заболевания почек, онкологические заболевания), частоте заболевания острыми респираторными инфекциями (ОРВИ), приёме антимикробных препаратов в течение 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, вредных привычках (курение, алкоголь). В отношении курения участники исследования были разделены на никогда не куривших, прекративших курить и курящих в настоящее время, по частоте употребления алкоголя — на не употребляющих алкоголь, употребляющих алкоголь в среднем реже 1 раза в неделю, 1 раз в неделю, 2 и более раза в неделю.

#### *Сбор биообразцов и лабораторные исследования*

Процедура обследования участников включала сбор образцов кала и забор крови.

После получения согласия на участие в исследовании каждый участник получил подробную инструкцию по сбору образца кала. Перед забором образца кала участники исследования не принимали сорбенты или слабительные средства, ректальные свечи на жировой основе, ферменты и другие препараты, влияющие на процессы переваривания и всасывания. Образец кала доставлялся в лабораторию СГМУ в течение 24 ч после дефекации. Хранение образца до момента доставки в СГМУ осуществлялось в холодильнике при температуре +4°C. После доставки в лабораторию СГМУ образец кала помещали в криопробирки, замораживали при -80°C.

Забор крови проводили натощак. Вакутэйнеры с кровью центрифугировали с получением образ-

цов сыворотки, которые аликвотировали в стрипованные пробирки, замораживали и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Замороженные образцы кала и сыворотки транспортировали в Москву в криоконтейнерах на сухом льду, с поддержанием температурного режима на уровне не выше  $-50^{\circ}\text{C}$ .

Перед выделением ДНК навеску кала массой 200–300 мг гомогенизировали в 500 мкл стерильного физиологического раствора с использованием прибора Bead beater. Выделение тотальной ДНК проводили из 100 мкл гомогената с помощью набора «НК-магнит» производства НПФ «Литех», согласно протоколу изготовителя, на автоматической выделительной станции KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США). Для определения концентрации ДНК использовался спектрофотометр UV-Vis NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

Выявление ARGs проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реактивов «РЕЗИСТОМ КОМПЛЕКС ESKAPE-V», производства НПФ «Литех» на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) с последующей интерпретацией результатов согласно рекомендациям фирмы-производителя. Исследование включало гены, кодирующие бета-лактамазы:  $bla_{\text{CTX-M-типа}}$ ,  $bla_{\text{DHA}}$ ,  $bla_{\text{GES}}$ ,  $bla_{\text{IMP}}$ ,  $bla_{\text{KPC}}$ ,  $bla_{\text{NDM}}$ ,  $bla_{\text{OXA-10}}$ ,  $bla_{\text{OXA-23}}$ ,  $bla_{\text{OXA-40}}$ ,  $bla_{\text{OXA-48}}$ ,  $bla_{\text{OXA-51}}$ ,  $bla_{\text{VIM}}$ ; ген метициллин-резистентности *mecA*, кодирующий пенициллин-связывающий белок PBP2A; гены резистентности к макролидам *ermB* (erythromycin ribosomal methylase) и *mef* (macrolide efflux), гены резистентности к гликопептидам/ванкомицину (*vanA* и *vanB*); плазмидные гены устойчивости к полимиксинам *mcr* (mobilized colistin resistance).

Сыворотка крови использовалась для определения уровня антител (иммуноглобулинов G) к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain – RBD) и S2-субъединице Спайк(S)-белка и нуклеокапсидному(N)-белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производителя НПФ «Литех» (Россия).

#### Сбор данных о COVID-19

Сведения о перенесённом COVID-19, включая факт госпитализации, и о вакцинации против SARS-CoV-2 были получены из Федерального регистра переболевших COVID-19 и Федерального регистра вакцинированных от COVID-19 соответственно на основании предоставленных информированных согласий на доступ к медицинским данным. Наличие у участников исследования серологических маркёров перенесённой COVID-19 (антитела к N-белку и S2-субъединице S-белка ви-

руса) при отсутствии сведений о перенесённом заболевании в Федеральном регистре переболевших COVID-19 расценивалось как заболевание, перенесённое в бессимптомной/лёгкой форме.

#### Статистический анализ данных

Качественные признаки приведены в виде абсолютных частот и процентных долей, количественные данные, имеющие непараметрическое распределение, – в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей. Сравнения качественных характеристик участников, разделенных на группы по тяжести перенесённой COVID-19 и наличия генов резистентности к антибиотикам, проведены с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона. Расчёты проведены с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

#### Результаты исследования

Медиана возраста участников составила 59 (51; 67) лет, 61,8% – женского пола. Серологические маркёры перенесённой COVID-19 обнаружены у 96,7% (440/455) участников, 37,3% (164/440) из них внесены в Федеральный регистр переболевших COVID-19. 2 из 166 участников, переболевших COVID-19 согласно данным регистра, на момент обследования не имели антител к вирусу. Более половины серопозитивных участников (62,7%, 276/440) не были зарегистрированы как переболевшие COVID-19 и, вероятно, переболели бессимптомно или в лёгкой форме, не потребовавшей обращения за медицинской помощью. С учётом бессимптомных форм общее количество переболевших COVID-19 среди участников исследования составило 442 (97,1%).

Симптоматические формы заболевания чаще отмечались у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и реже у лиц с заболеваниями почек (табл.1). Частота случаев COVID-19, требующих госпитализации, увеличивалась с возрастом и была самой высокой в возрастной группе 70–76 лет. Участники с ожирением реже госпитализировались по поводу COVID-19.

Гены устойчивости к антибиотикам определены в 98,5% ( $n=448$ ) образцов. ARGs к 1 классу антибиотиков выявлены в 59,8% случаев (268/448), к 2 классам – в 34,6% (155/448), к 3 классам – 5,6% (25/448). Доля лиц, имеющих резистентность к 2–3 классам антибиотиков, была выше среди участников, часто болеющих ОРВИ ( $\geq 4$  раз/год), и ниже – среди участников с сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 2).

Взаимосвязи между тяжестью и кратностью заболевания COVID-19 и наличием резистентности к нескольким классам антибиотиков не обнаружено (табл. 3).



Таблица 1

## Характеристика участников исследования в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19

Характеристики	Не болели COVID-19, n = 13	COVID-19, n = 442			Госпитализация COVID-19, n = 166		
		Симптоматические, n = 166	Бессимптомные, n = 276	Значение p*	Нет, n = 137	Да, n = 29	Значение p*
<i>Пол</i>							
Мужской	6 (3,4)	59 (35,1)	109 (64,9)	0,234	45 (76,3)	14 (23,7)	0,088
Женский	7 (2,5)	105 (38,6)	167 (61,4)		92 (86,0)	15 (14,0)	
<i>Возраст</i>							
40 – 49 лет	2 (2,2)	42 (46,2)	49 (53,8)	0,146	38 (90,5)	4 (9,5)	0,004
50 – 59 лет	2 (1,5)	51 (38,1)	83 (61,9)		44 (86,3)	7 (13,7)	
60 – 69 лет	6 (4,2)	50 (36,2)	88 (63,8)		42 (84,0)	8 (16,0)	
70 – 76 лет	3 (3,7)	23 (29,1)	56 (70,9)		13 (56,5)	10 (43,5)	
<i>Курение</i>							
Не курит	12 (4,0)	108 (37,6)	179 (62,4)	0,058	87 (80,6)	21 (19,4)	0,218
Прекратил курить	0 (0,0)	45 (44,1)	57 (55,9)		37 (82,2)	8 (17,8)	
Курит	1 (1,9)	13 (24,5)	40 (75,5)		13 (100,0)	0 (0,0)	
<i>Употребление алкоголя</i>							
Не употребляют	6 (4,3)	52 (39,1)	81 (60,9)	0,465	42 (80,8)	10 (19,2)	0,509
<1 раза в нед.	6 (2,9)	78 (38,4)	125 (61,6)		67 (85,9)	11 (14,1)	
1 раз в нед.	1 (1,1)	27 (31,0)	60 (69,0)		20 (74,1)	7 (25,9)	
≥2 раз в нед.	0 (0,0)	9 (47,4)	10 (52,6)		8 (88,9)	1 (11,1)	
<i>Частота ОРВИ</i>							
≤1 раз в год	11 (36)	108 (36,5)	188 (63,5)	0,709	88 (81,5)	20 (18,5)	0,425
2 – 3 раза в год	1 (0,7)	52 (39,1)	81 (60,9)		45 (86,5)	7 (13,5)	
≥4 раза в год	1 (7,1)	6 (46,2)	7 (53,8)		4 (66,7)	2 (33,3)	
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>							
Нет	13 (3,1)	150 (36,6)	260 (63,4)	0,095	125 (83,3)	25 (16,7)	0,297
Да	0 (0,0)	16 (50,0)	16 (50,0)		12 (75,0)	4 (25,0)	
<i>Ожирение</i>							
Нет	8 (2,5)	116 (37,9)	190 (62,1)	0,452	91 (78,4)	25 (21,6)	0,025
Да	5 (3,5)	50 (36,8)	86 (63,2)		46 (92,0)	4 (8,0)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>							
Нет	9 (2,5)	120 (34,7)	226 (65,3)	0,013	99 (82,5)	21 (17,5)	0,592
Да	4 (4,0)	46 (47,9)	50 (52,1)		38 (82,6)	8 (17,4)	
<i>Артериальная гипертензия</i>							
Нет	7 (2,9)	75 (32,1)	159 (67,9)	0,007	64 (86,3)	11 (14,7)	0,256
Да	6 (2,8)	91 (43,8)	117 (56,3)		73 (80,2)	18 (19,8)	
<i>Сахарный диабет</i>							
Нет	12 (2,9)	138 (34,9)	257 (65,1)	0,001	117 (84,8)	21 (15,2)	0,082
Да	1 (2,1)	28 (59,6)	19 (40,4)		20 (71,4)	8 (28,6)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>							
Нет	11 (2,6)	151 (36,6)	262 (63,4)	0,078	125 (82,8)	26 (17,2)	0,507
Да	2 (6,5)	15 (51,7)	14 (48,3)		12 (80,0)	3 (20,0)	
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>							
Нет	12 (2,7)	157 (36,9)	269 (63,1)	0,097	130 (82,8)	27 (17,2)	0,488
Да	1 (5,9)	9 (56,3)	7 (43,8)		7 (77,8)	2 (22,2)	

Окончание таблицы 1

Характеристики	Не болели COVID-19, n = 13	COVID-19, n = 442			Госпитализация COVID-19, n = 166		
		Симптоматические, n = 166	Бессимптомные, n = 276	Значение p*	Нет, n = 137	Да, n = 29	Значение p*
<i>Заболевания почек</i>							
Нет	11 (2,7)	156 (39,0)	244 (61,0)	0,039	130 (83,3)	26 (16,7)	0,244
Да	2 (4,5)	10 (23,8)	32 (76,2)		7 (70,0)	3 (30,0)	
<i>Онкологические заболевания</i>							
Нет	12 (2,9)	153 (37,9)	251 (62,1)	0,398	128 (83,7)	25 (16,3)	0,171
Да	1 (2,6)	13 (34,2)	25 (65,8)		9 (69,2)	4 (30,8)	

\*  $\chi^2$  Пирсона.

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Таблица 2

**Доли участников, имеющих резистентность к нескольким классам антибиотиков в зависимости от социально-демографических характеристик, образа жизни и состояния здоровья, n=455**

Характеристики	N	Устойчивость к нескольким классам антибиотиков				
		Нет устойчивости	1 класс АБ	2 класса АБ	3 класса АБ	Значение p*
<i>Пол</i>						
Мужской	174	2 (1,1)	100 (57,5)	60 (34,5)	12 (6,9)	0,706
Женский	281	5 (1,8)	168 (59,8)	95 (33,8)	13 (4,6)	
<i>Возраст</i>						
40 – 49 лет	93	2 (2,2)	48 (51,6)	39 (41,9)	4 (4,3)	0,852
50 – 59 лет	136	2 (1,5)	80 (58,5)	46 (33,8)	8 (5,9)	
60 – 69 лет	144	2 (1,4)	91 (63,2)	42 (29,2)	9 (6,3)	
70 – 76 лет	82	1 (1,2)	49 (59,8)	28 (34,1)	4 (4,9)	
<i>Частота ОРВИ</i>						
≤1 раза в год	307	6 (2,0)	194 (63,2)	95 (30,9)	12 (3,9)	0,044
2 – 3 раза в год	134	1 (0,7)	69 (51,5)	52 (38,8)	12 (9,0)	
≥4 раза в год	14	0 (0,0)	5 (35,8)	8 (57,1)	1 (7,1)	
<i>Курение</i>						
Не курит	299	4 (1,2)	173 (57,9)	106 (35,5)	16 (5,4)	0,886
Прекратил курить	102	2 (2,0)	59 (57,8)	34 (33,3)	7 (6,9)	
Курит	54	1 (1,9)	36 (66,7)	15 (27,8)	2 (3,7)	
<i>Употребление алкоголя</i>						
Не употребляют	139	4 (2,9)	78 (56,1)	48 (34,5)	9 (6,5)	0,839
<1 раза в нед.	88	1 (1,1)	52 (59,1)	30 (34,1)	5 (5,7)	
1 раз в нед.	209	2 (1,0)	129 (61,7)	68 (32,5)	10 (4,8)	
≥2 раз в нед.	19	0 (0,0)	9 (47,4)	9 (47,4)	1 (5,2)	
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>						
Нет	423	6 (1,4)	251 (59,3)	141 (33,4)	25 (5,9)	0,308
Да	32	1 (3,1)	17 (53,1)	14 (43,8)	0 (0,0)	
<i>Ожирение</i>						
Нет	314	3 (1,0)	189 (60,2)	105 (33,4)	17 (5,4)	0,448
Да	141	2 (2,8)	79 (56,0)	50 (35,5)	8 (5,7)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>						
Нет	355	5 (1,4)	193 (54,4)	137 (38,6)	20 (5,6)	0,001
Да	100	2 (2,0)	75 (75,0)	18 (18,0)	5 (5,0)	

Окончание таблицы 2

Характеристики	N	Устойчивость к нескольким классам антибиотиков				
		Нет устойчивости	1 класс АБ	2 класса АБ	3 класса АБ	Значение p*
<i>Артериальная гипертензия</i>						
Нет	241	2 (0,8)	145 (60,2)	82 (34,0)	12 (5,0)	0,560
Да	214	5 (2,3)	123 (57,5)	73 (34,1)	13 (6,1)	
<i>Сахарный диабет</i>						
Нет	407	7 (1,7)	242 (59,5)	136 (33,4)	22 (5,4)	0,667
Да	48	0 (0,0)	26 (54,2)	19 (39,6)	3 (6,3)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>						
Нет	424	7 (1,6)	250 (59,0)	144 (34,0)	23 (5,4)	0,899
Да	31	0 (0,0)	18 (58,0)	11 (35,5)	2 (6,5)	
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>						
Нет	438	7 (1,6)	255 (58,2)	153 (34,9)	23 (5,3)	0,169
Да	17	0 (0,0)	13 (76,5)	2 (11,8)	2 (11,8)	
<i>Заболевания почек</i>						
Нет	411	6 (1,5)	243 (59,1)	140 (34,1)	22 (5,4)	0,258
Да	44	1 (2,3)	25 (56,8)	15 (34,1)	3 (6,8)	
<i>Онкологические заболевания</i>						
Нет	416	6 (1,4)	249 (59,9)	137 (32,9)	24 (5,8)	0,316
Да	39	1 (2,6)	19 (48,7)	18 (46,1)	1 (2,6)	
Всего	455	7	268	155	25	

\*  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 3

**Доли участников, имеющих резистентность к нескольким классам антибиотиков, с учётом тяжести и кратности COVID-19, полученной вакцинации против SARS-CoV-2**

Характеристики	n	Устойчивость к нескольким классам антибиотиков				
		Нет устойчивости	1 класс АБ	2 класса АБ	3 класса АБ	Значение p*
<i>Переболел COVID-19<sup>1</sup></i>						
Нет	289	5 (1,7)	176 (60,9)	91 (31,5)	17 (5,9)	0,477
Да	166	2 (1,2)	93 (55,4)	64 (38,6)	8 (4,8)	
<i>Госпитализация с COVID-19<sup>1</sup></i>						
Нет	137	2 (1,5)	80 (58,4)	47 (34,3)	8 (5,8)	0,071
Да	29	0 (0,0)	12 (41,4)	17 (58,6)	0 (0,0)	
<i>Кратность заболеваний COVID-19<sup>1</sup></i>						
1	148	2 (1,4)	81 (54,7)	58 (39,2)	7 (4,7)	0,913
2	18	0 (0,0)	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)	
<i>Бессимптомная COVID-19<sup>2</sup></i>						
Нет	166	2 (1,2)	92 (55,4)	64 (38,6)	8 (4,8)	0,443
Да	276	5 (1,8)	169 (61,2)	86 (31,2)	16 (5,8)	
<i>Вакцинация против SARS-CoV-2<sup>3</sup></i>						
Нет	113	0 (0,0)	61 (54,0)	45 (39,8)	7 (6,2)	0,210
Да	342	7 (2,0)	207 (60,5)	110 (32,2)	18 (5,3)	

АБ — антибиотик;

\*  $\chi^2$  Пирсона;<sup>1</sup> — по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;<sup>2</sup> — с учётом результатов серологического обследования;<sup>3</sup> — по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

Генетические маркёры устойчивости к макролидам (гены *mef* и *ermB*) обнаружены в 98,5% (N = 448) образцов. Гены *mef*, кодирующие транспортную систему, осуществляющую активное выведение анти-

биотика из бактериальной клетки, определялись у 98,2% (N = 447) участников (табл. 4, 5). Гены *ermB*, кодирующие метилтрансферазу, ответственную за метилирование аденина 23S рРНК, приводящее

Таблица 4

**Доли участников, имеющих резистентность к макролидам, β-лактамам и гликопептидам, в зависимости от социально-демографических характеристик, образа жизни и состояния здоровья**

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам					
		Макролиды, n (%)	Значение p*	β-лактамы, n (%)	Значение p*	Гликопептиды, n (%)	Значение p*
<i>Пол</i>							
Мужской	174	172 (98,9)	0,458	56 (32,2)	0,143	28 (16,1)	0,541
Женский	281	276 (98,2)		76 (27,0)		45 (16,0)	
<i>Возраст</i>							
40 – 49 лет	93	91 (98,8)		34 (36,6)		13 (14,0)	
50 – 59 лет	136	134 (98,5)	0,958	36 (26,5)	0,323	26 (19,1)	0,698
60 – 69 лет	144	142 (98,6)		38 (26,3)		22 (15,3)	
70 – 76 лет	82	81 (98,8)		24 (29,3)		12 (14,6)	
<i>Частота ОРВИ</i>							
≤1 раза в год	307	301 (98,0)		79 (25,7)		41 (13,0)	
2 – 3 раза в год	134	133 (99,3)	0,570	46 (34,3)	0,040	30 (22,4)	0,041
≥4 раз в год	14	14 (100,0)		7 (50,0)		3 (21,4)	
<i>Курение</i>							
Не курит	299	295 (98,7)		94 (31,4)		44 (14,7)	
Прекратил курить	102	100 (98,0)	0,889	29 (28,4)	0,088	19 (18,6)	0,565
Курит	54	53 (98,1)		9 (16,7)		10 (18,5)	
<i>Употребление алкоголя</i>							
Не употребляют	139	135 (97,1)		41 (29,5)		25 (18,0)	
<1 раза в нед.	209	207 (99,0)	0,475	58 (27,8)	0,949	30 (14,4)	0,489
1 раз в нед.	88	87 (98,9)		27 (30,7)		13 (14,8)	
≥2 раз в нед.	19	19 (100,0)		6 (31,6)		5 (26,3)	
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>							
Нет	423	417 (98,6)	0,382	122 (28,8)	0,456	69 (16,3)	0,394
Да	32	31 (96,9)		10 (31,3)		4 (12,5)	
<i>Ожирение</i>							
Нет	314	311 (99,0)	0,137	89 (28,3)	0,359	50 (15,9)	0,509
Да	141	137 (97,2)		43 (30,5)		23 (16,3)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>							
Нет	355	350 (98,6)	0,478	115 (32,4)	0,002	62 (17,5)	0,077
Да	100	98 (98,0)		17 (17,0)		11 (11,0)	
<i>Артериальная гипертензия</i>							
Нет	241	239 (99,2)	0,179	65 (27,0)	0,180	41 (17,0)	0,320
Да	214	209 (97,7)		67 (31,3)		32 (15,0)	
<i>Сахарный диабет</i>							
Нет	407	400 (98,3)	0,456	114 (28,0)	0,116	66 (16,2)	0,482
Да	48	48 (100,0)		18 (37,5)		7 (14,6)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>							
Нет	424	417 (98,3)	0,608	123 (29,0)	0,570	67 (15,8)	0,377
Да	31	31 (100,0)		9 (29,0)		6 (19,4)	



Окончание таблицы 4

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам					
		Макролиды, n (%)	Значение p*	β-лактамы, n (%)	Значение p*	Гликопептиды, n (%)	Значение p*
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>							
Нет	438	431 (98,4)	0,765	129 (29,5)	0,223	70 (16,0)	0,531
Да	17	17 (100,0)		3 (17,6)		3 (17,6)	
<i>Заболевания почек</i>							
Нет	411	405 (98,5)	0,512	116 (28,2)	0,169	68 (16,5)	0,258
Да	44	43 (97,7)		16 (36,4)		5 (11,4)	
<i>Онкологические заболевания</i>							
Нет	416	410 (98,6)	0,468	118 (28,4)	0,208	67 (16,1)	0,561
Да	39	38 (97,4)		14 (35,9)		6 (15,4)	
Всего	455	448		132		73	

\*  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 5

**Доли участников, имеющих гены резистентности к макролидам, β-лактамам и гликопептидам в зависимости от социально-демографических характеристик, образа жизни и состояния здоровья**

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам								
		Макролиды, N(%)		β-лактамы, n (%)					Гликопептиды, n (%)	
		mef	ermB	blaCTX-M <sub>типa</sub> -	blaOXA-10	blaDHA	blaOXA-23	blaNDM	vanA	vanB
<i>Пол</i>										
Мужской	174	171 (98,3)	152 (87,4)	39 (22,4)	14 (8,0)	10 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (16,1)
Женский	281	276 (98,2)	257 (91,5)	52 (18,5)	19 (6,8)	13 (4,6)	4 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	44 (15,7)
<i>Возраст</i>										
40 – 49 лет	93	91 (97,8)	85 (91,4)	23 (24,7)	10 (10,8)	6 (6,5)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	13 (14,0)
50 – 59 лет	136	134 (98,5)	124 (91,2)	24 (17,6)	12 (8,8)	4 (2,9)	2 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	25 (18,4)
60 – 69 лет	144	142 (98,6)	127 (88,2)	27 (18,8)	6 (4,2)	11 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,3)
70 – 76 лет	82	80 (97,6)	73 (89,0)	17 (20,7)	5 (6,1)	2 (2,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (14,6)
<i>Частота ОРВИ</i>										
≤1 раза в год	307	300 (97,7)	273 (88,9)	48 (15,6)*	22 (7,2)	15 (4,9)	3 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	40 (13,0)*
2 – 3 раза в год	134	133 (99,3)	124 (92,5)	37 (27,6)*	9 (6,7)	6 (4,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (21,8)*
≥4 раза в год	14	14 (100,0)	12 (85,7)	6 (42,9)*	2 (14,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)*
<i>Курение</i>										
Не курит	299	295 (98,7)	271 (90,6)	61 (20,4)	26 (8,7)	18 (6,0)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	44 (14,7)
Прекратил курить	102	100 (98,0)	100 (88,2)	23 (22,5)	4 (3,9)	5 (4,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	18 (17,6)
Курит	54	52 (96,3)	48 (88,9)	7 (13,0)	3 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (18,5)
<i>Употребление алкоголя</i>										
Не употребляют	139	135 (97,1)	126 (90,6)	25 (18,0)	10 (7,2)	8 (5,8)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	25 (18,0)
<1 раза в нед.	209	207 (99,0)	190 (90,9)	41 (19,6)	15 (7,2)	9 (4,3)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (14,4)

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам								
		Макролиды, N(%)		β-лактамы, n (%)					Гликопептиды, n (%)	
		<i>mef</i>	<i>ermB</i>	<i>bla</i> CTX-M <sub>типa</sub>	<i>bla</i> OXA-10	<i>bla</i> DHA	<i>bla</i> OXA-23	<i>bla</i> NDM	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
≥2 раз в нед.	88	86 (97,7)	75 (85,2)	21 (23,9)	6 (6,8)	6 (6,8)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	12 (13,6)
	19	19 (100,0)	18 (94,7)	4 (21,1)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (26,3)
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>										
Нет	423	416 (98,3)	380 (89,8)	84 (19,9)	29 (6,9)	19 (4,7)*	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	50 (15,9)
Да	32	31 (96,9)	29 (90,6)	7 (21,9)	4 (12,5)	4 (12,5)*	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,6)
<i>Ожирение</i>										
Нет	314	310 (98,7)	288 (91,7)*	61 (19,4)	19 (6,1)	17 (5,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	21 (15,4)
Да	141	137 (97,2)	121 (85,8)*	30 (21,3)	14 (9,9)	6 (4,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	22 (16,4)
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>										
Нет	355	349 (98,3)	320 (90,1)	79 (22,3)*	31 (8,7)*	18 (5,1)	4 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,3)	61 (17,2)
Да	100	98 (98,0)	89 (89,0)	12 (12,0)*	2 (2,0)*	5 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (11,0)
<i>Артериальная гипертензия</i>										
Нет	241	239 (99,2)	223 (92,5)*	45 (18,7)	17 (7,1)	9 (3,7)	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	40 (16,6)
Да	214	208 (97,2)	186 (86,9)*	46 (21,5)	16 (7,5)	14 (6,5)	1 (0,5)	0 (0,5)	0 (0,0)	32 (15,0)
<i>Сахарный диабет</i>										
Нет	407	399 (98,0)	366 (89,9)	79 (19,4)	29 (7,1)	18 (4,4)	4 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	65 (16,0)
Да	48	48 (100,0)	43 (89,6)	12 (25,0)	4 (8,3)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (14,6)
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>										
Нет	424	416 (98,1)	381 (89,9)	84 (19,8)	29 (6,8)	20 (4,7)	4 (0,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	66 (15,6)
Да	31	31 (100,0)	28 (90,3)	7 (22,6)	4 (12,9)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (19,4)
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>										
Нет	438	430 (98,2)	395 (90,2)	88 (20,1)	31 (7,1)	23 (5,3)	4 (0,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	69 (15,8)
Да	17	17 (100,0)	14 (82,4)	3 (17,6)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (17,6)
<i>Заболевания почек</i>										
Нет	411	404 (98,3)	369 (89,8)	80 (19,5)	28 (6,8)	22 (5,4)	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	67 (16,3)
Да	44	43 (97,7)	40 (90,9)	11 (25,0)	5 (11,4)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,4)
<i>Онкологические заболевания</i>										
Нет	416	409 (98,3)	374 (89,9)	81 (19,5)	31 (7,5)	19 (4,6)	4 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	66 (15,9)
Да	39	38 (97,4)	35 (89,7)	10 (25,6)	2 (5,1)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (15,4)
Всего	455	447	409	91	33	23	4	1	1	72

\*  $\chi^2$  Пирсона;\*  $\chi^2$  Пирсона,  $p < 0,05$ .

к изменению конформации сайта связывания макролидов, встречались в 89,9% (N=409) образцов и реже выявлялись у лиц с ожирением и артериальной гипертензией (см. табл. 5). У 89,7% (N=408) участников гены *mef* и *ermB* определялись сочетанно.

Гены, кодирующие бета-лактамазы, присутствовали в 29,0% образцов (N=132), преимущественно изолировано (87,1%, 115/132), реже – сочетанно (12,9%, 17/132). Среди них наиболее часто выявлялись гены *bla*<sub>CTX-M</sub> (68,9%, 91/132), имеющие плазмидную локализацию и кодирующие бета-лактамазы широкого спектра действия, способные гидролизовать пенициллины, большинство цефалоспоринов и монобактамы. Гены *bla*<sub>CTX-M-типа</sub> распространены среди грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella*, *Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriales*. У 1/4 обследованных (25,0%, 33/132) были выявлены гены *bla*<sub>OXA-10'</sub> кодирующие бета-лактамазу класса D, малочувствительную к ингибитору бета-лактамаз, клавулановой кислоте, что обеспечивает устойчивость бактерий к защищённым пенициллинам. Ген *bla*<sub>DHA'</sub> кодирующий плазмидную Amp-C бета-лактамазу с повышенной активностью к цефалоспорином по сравнению с пенициллинами и также малочувствительную к ингибиторам бета-

лактамаз, обнаружен у 17,4% (23/132) участников. Другие плазмидно-опосредованные бета-лактамазы, кодируемые генами *bla*<sub>GES</sub> и *bla*<sub>IMP'</sub> в образцах участников исследования не выявлялись. Ген *bla*<sub>OXA-23'</sub> ассоциированный с устойчивостью к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином узкого спектра действия, но не к бета-лактамам широкого спектра действия, обнаружен у 4 участников. Гены *bla*<sub>KPC'</sub>, *bla*<sub>OXA-40'</sub>, *bla*<sub>OXA-48'</sub>, *bla*<sub>OXA-51'</sub> кодирующие сериновые карбапенемазы, в образцах участников не определялись. Среди генов, кодирующие металло-бета-лактамазы, только у 1 участника выявлен ген *bla*<sub>NDM'</sub>. Гены других металлоферментов (*bla*<sub>IMP'</sub>, *bla*<sub>VIM'</sub>), продуцентами которых являются грамотрицательные бактерии, в исследуемых образцах не обнаруживались.

Наиболее распространённые гены резистентности к бета-лактамам антибиотикам (*bla*<sub>CTX-M-типа</sub>) чаще выявлялись среди участников, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 и среди лиц, часто болеющих ОРВИ (≥4 раз в год) (табл. 5, 7). Вакцинированные против SARS-CoV-2 и участники с сердечно-сосудистыми заболеваниями реже имели гены резистентности к бета-лактамам (табл. 6, 7).

Гены устойчивости к гликопептидам (*vanA/vanB*), уменьшающие связывание антибиотика

Таблица 6

**Доли участников, имеющих резистентность к макролидам, β-лактамам и гликопептидам, с учётом тяжести и кратности COVID-19, полученной вакцинации против SARS-CoV-2**

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам					
		Макролиды, n (%)	Значение p*	β-лактамы, N(%)	Значение p*	Гликопептиды, v n (%)	Значение p*
<i>Переболел COVID-19<sup>1</sup></i>							
Нет	289	284 (98,3)	0,498	82 (28,4)	0,385	43 (14,9)	0,222
Да	166	164 (98,8)		50 (30,1)		30 (18,1)	
<i>Госпитализация по поводу COVID-19<sup>1</sup></i>							
Нет	137	135 (98,5)	0,680	37 (27,0)	0,049	26 (19,0)	0,360
Да	29	29 (100,0)		13 (44,8)		4 (13,8)	
<i>Количество COVID-19<sup>1</sup></i>							
1	148	146 (98,6)	0,794	45 (30,4)	0,528	27 (18,2)	0,585
2	18	18 (100,0)		5 (27,8)		3 (16,7)	
<i>Бессимптомный COVID-19<sup>2</sup></i>							
Нет	166	164 (98,8)	0,480	50 (30,5)	0,318	30 (18,1)	0,223
Да	276	271 (98,2)		77 (27,9)		41 (14,9)	
<i>Вакцинация против SARS-CoV-2<sup>3</sup></i>							
Нет	113	113 (100,0)	0,357	41 (36,3)	0,034	18 (15,9)	0,550
Да	342	335 (98,0)		91 (26,6)		55 (16,1)	

\*  $\chi^2$  Пирсона;

<sup>1</sup> – по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;

<sup>2</sup> – с учётом результатов серологического обследования;

<sup>3</sup> – по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

Доли участников, имеющих гены резистентности к макролидам, β-лактамам и гликопептидам, с учётом тяжести и кратности COVID-19, полученной вакцинации против SARS-CoV-2

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам								
		Макролиды, N(%)		β-лактамы, n (%)					Гликопептиды, n (%)	
		<i>mef</i>	<i>ermB</i>	<i>blaCTX-M<sub>тип</sub></i>	<i>blaOXA-10</i>	<i>blaDHA</i>	<i>blaOXA-23</i>	<i>blaNDM</i>	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
<i>Переболев COVID-19<sup>1</sup></i>										
Нет	289	283 (97,9)	261 (90,3)	55 (19,0)	20 (6,9)	14 (4,8)	4 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	42 (14,5)
Да	166	164 (98,8)	148 (89,2)	36 (21,7)	13 (7,8)	9 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (18,1)
<i>Госпитализация по поводу COVID-19<sup>1</sup></i>										
Нет	137	135 (98,5)	122 (89,1)	25 (18,2)*	10 (7,3)	6 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (19,0)
Да	29	29 (100,0)	26 (89,7)	11 (37,9)*	3 (10,3)	3 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (13,8)
<i>Количество COVID-19<sup>1</sup></i>										
1	148	146 (98,6)	132 (89,2)	33 (22,3)	12 (8,1)	8 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (18,2)
2	18	18 (100,0)	16 (88,9)	3 (16,7)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (16,7)
<i>Бессимптомный COVID-19<sup>2</sup></i>										
Нет	166	164 (98,8)	148 (89,2)	36 (21,7)	13 (7,8)	9 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (18,1)
Да	276	270 (97,8)	249 (90,2)	25 (18,8)	18 (6,5)	14 (5,1)	4 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	40 (14,5)
<i>Вакцинация против SARS-CoV-2<sup>3</sup></i>										
Нет	113	113 (100,0)	106 (93,8)	34 (30,1)*	8 (7,1)	5 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (15,9)
Да	342	334 (97,7)	303 (88,6)	57 (16,7)*	25 (7,3)	18 (5,3)	4 (1,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	54 (15,8)

\*  $\chi^2$  Пирсона,  $p < 0,05$ ;

<sup>1</sup> – по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;

<sup>2</sup> – с учётом результатов серологического обследования;

<sup>3</sup> – по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

с микробной клеткой за счёт модификации мишени, обнаружены в 16,0% (73/455) образцов. При этом ген *vanB*, обуславливающий устойчивость к ванкомицину, но не к тейкопланину, обнаруживался у 15,8% (72/455) участников, а ген *vanA*, отвечающий за резистентность как к ванкомицину, так и к тейкопланину, был выявлен только у 1 участника. Доля лиц, имеющих гены резистентности к гликопептидам, различалась в зависимости от частоты ОРВИ и была наименьшей среди участников, болеющих ОРВИ редко ( $\leq 1$  р/год) (см. табл. 4, 5).

Гены *tesA*, носителем которых являются метициллин-резистентные стафилококки, и гены устойчивости к полимиксидам (*mcr1-5*) в исследуемых образцах не обнаруживались.

## Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует высокую встречаемость ARGs в микробиоте кишечника здоровых добровольцев из взрослых жителей Архангельска, обследованных в октябре – ноябре 2022 г. Через 2,5 года от начала пандемии COVID-19 серологические маркёры перенесённой инфекции обнаруживались у абсолютного большинства участников (96,7%). Более половины переболевших COVID-19 (62,7%) перенесли заболевание бессимптомно или в лёгкой форме. Преобладание манифестных форм заболевания у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и увеличение частоты госпитализации с возрастом согласуются с результатами других исследований [21, 22]. При анализе данных исследуемой выбор-

ки мы не обнаружили большей частоты симптоматических форм при заболевании почек и более частой госпитализации лиц с ожирением, наблюдаемой другими авторами [21].

Практически все участники (98,5%) имели хотя бы 1 ген резистентности, у 5,6% выявлены ARGs к 3 классам антибиотиков. Гены устойчивости к макролидам были обнаружены у 98,5% участников, к бета-лактамам антибиотикам — у 29,0%, к гликопептидам — у 16,0%.

По результатам исследований, проведённых в допандемический период, показатели резистентности отдельных патогенных микроорганизмов к макролидам в странах Европы варьировали от 5,0 до 58,0%, а в странах Азии — превышали 70,0%. Самые высокие показатели распространённости антибиотикорезистентности к макролидам наблюдались в странах Восточной Азии: Тайвань — 98,0%, Южная Корея — 88,0%, Япония — 78,0% [23, 24]. В период пандемии COVID-19 частота выявления резистентности к макролидам среди бактерий семейства *Enterococcus*, выделенных из кишечника человека, варьировала в разных странах от 65,0 до 95,5% [25]. В нашем исследовании гены *mef* и *ermB*, кодирующие 2 разных механизма резистентности к макролидам, в большинстве случаев определялись сочетанно (89,7%). По данным других авторов, частота одновременного выявления 2 генов составляла менее 50,0% [26, 27]. Ген *ermB* реже выявлялся среди участников, страдающих ожирением и артериальной гипертензией, что, вероятно, обусловлено существенными отличиями в композиции бактериальных видов кишечной микробиоты между нормостениками и людьми с ожирением [28].

Высокая распространённость генов устойчивости к макролидам в нашем исследовании, вероятно, обусловлена увеличением их применения в период пандемии COVID-19. В течение первого года пандемии азитромицин был одним из небольшого перечня препаратов, рекомендованных для этиотропного лечения COVID-19 с учётом его иммуномодулирующего эффекта [29, 30]. С февраля 2021 г., согласно десятой версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, использование этого препарата было ограничено тяжёлыми формами заболевания, при которых рекомендовалось его использование в сочетании с бета-лактамами антибиотиками [31]. Медленное выведение азитромицина из организма и возможность достаточно длительной его циркуляции в концентрации ниже минимальной, подавляющей рост и размножение микроорганизмов, могло способствовать появлению и выживанию мутантных штаммов бактерий, устойчивых к данному антибиотику [32].

Помимо этого, макролиды широко используются в животноводстве и ветеринарии. Резистентность к эритромицину среди энтерококков, выделенных от сельскохозяйственных животных в 15 разных регионах России, составила 60,0–100,0% [33]. Другими исследователями подчёркивается, что бактерии животных, используемых в пищевой промышленности, могут колонизировать желудочно-кишечный тракт человека и играют важную роль в накоплении и распространении ARGs в окружающей среде [34].

Немногим менее 70,0% участников имели гены *bla*<sub>CTX-M-типа</sub>, ассоциированные с резистентностью к бета-лактамам антибиотикам. Данный ген чаще выявлялся у лиц, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19, и среди участников, часто болеющих ОРВИ. Это объясняется преимущественным назначением бета-лактамов антибиотиков при лечении респираторных инфекций, включая COVID-19, и коррелирует с результатами других исследований [18, 35, 36]. Среди генов, кодирующих бета-лактамазы, гены *bla*<sub>CTX-M-munA</sub> преобладают во многих странах мира [6, 37]. Наряду с повсеместным широким применением антибиотиков, резистентность к которым кодируют гены *bla*<sub>CTX-M-типа</sub> высокая распространённость данных генов обусловлена их плазмидной локализацией, облегчающей горизонтальный перенос между бактериальными клетками. Так, участники, получавшие стационарное лечение по поводу COVID-19, могли приобрести гены *bla*<sub>CTX-M-типа</sub> как вследствие лечения антибиотиками, так и в результате обмена генами с транзитными микроорганизмами из госпитальной среды [18]. По данным других авторов, у пациентов с COVID-19 часто выявлялась *Klebsiella*, наиболее распространённый носитель ARGs среди патогенных бактерий. Попадая в кишечник человека, некоторые клебсиеллы могут осуществлять ускоренную горизонтальную передачу ARGs нормальной микрофлоре через везикулы наружной мембраны клеток (экзосомы) [19].

Карбапенемаза *bla*<sub>OXA-48</sub>, преобладающая во многих городах России, в нашем исследовании не встречалась [38, 39]. Также мы не обнаружили в тестируемых образцах других генов карбапенемаз — *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA-40</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> и *bla*<sub>OXA-51</sub>. Ген *bla*<sub>NDM</sub> часто выявляемый среди бактерий семейства *Enterobacterales* в Санкт-Петербурге [38], был обнаружен только у 1 участника. Гены металло-бета-лактамаз, *bla*<sub>VIM</sub> и *bla*<sub>IMP</sub>, ассоциированные с разнообразными мобильными генетическими элементами и распространённые в некоторых регионах России и в странах Азии, в образцах участников также не определялись [39–41].

Частота выявления генов резистентности к ванкомицину в нашем исследовании составила 16,0% и соответствовала европейскому показателю, ко-



торый увеличился от 9% в 2014 г. до 17% в 2020 г. [42].

Интересным наблюдением является более низкая частота выявления носительства генов устойчивости к бета-лактамам и резистентности к нескольким классам антибиотиков у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможным объяснением может быть наличие у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями хронического субклинического системного воспаления, которое связывают с усиленным образованием липополисахарида микробными клетками кишечника и повышенной его концентрацией в системном кровотоке за счёт нарушения проницаемости кишечной стенки [43, 44]. В свою очередь, липополисахарид неспецифически усиливает общие иммунные реакции и оказывает протективное действие в отношении антибиотикорезистентности, способствуя восстановлению чувствительности бактериальной популяции к антибиотикам [45]. Более высокая частота хронического субклинического воспаления (СРБ > 3 мг/л) среди участников нашего исследования, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, в сравнении с другими участниками (33,0% против 17,5%,  $p = 0,002$ ) подтверждает вышесказанное.

Подобное неспецифическое профилактическое действие в отношении антибиотикорезистентности может оказывать вакцинация [46]. Помимо этого, вакцинация приводит к снижению заболеваемости и уменьшению необходимости в использовании антибиотиков, что также приводит к снижению распространённости ARGs в популяции [47].

В данной статье представлены результаты первого в России исследования резистоста микробиоты кишечника человека, проведённого в период окончания пандемии COVID-19. Однако следует отметить, что резистом изучен частично, поскольку в рамках данного исследования не изучались ARGs к аминогликозидам, тетрациклинам и фторхинолонам. Результаты исследования следует интерпретировать с учетом некоторых ограничений. Участниками нашего исследования стали пациенты в возрасте 42–76 лет, что не позволяет проецировать полученные результаты на всё население Архангельска. Сведения о заболевании и вредных привычках собирались путём опроса участников, следовательно, мы не можем исключить возможность ошибки воспоминания. Точность сведений о перенесённой COVID-19 и о вакцинации против этой инфекции зависит от полноты и корректности данных федеральных регистров. Ввиду поперечного дизайна исследования вероятны проявления обратной причинности (Reverse Causality). Поскольку нами был проведён моновариантный

анализ, мы не можем исключить влияния на выявленные взаимосвязи вмешивающихся факторов (конфаундеров). Чувствительность и специфичность используемых тест-систем также могла отразиться на полученных результатах [48].

### Заключение

Таким образом, проведённое исследование выявило высокую распространённость генов резистентности к макролидам (98,5%), бета-лактамам (29,0%), ванкомицину (16,0%) в микробиоте кишечника случайной выборки взрослых жителей Архангельска и определило связь между наличием генов устойчивости к бета-лактамам и тяжестью перенесённой COVID-19. Полученные нами результаты подтверждают негативную тенденцию последних лет – выход продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия за пределы стационаров, что приводит к снижению роли защищенных пенициллинов в лечении внебольничных инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации протоколов стартовой антибиотикотерапии и принятия обоснованных решений, связанных с назначением антимикробных препаратов различным категориям взрослого населения.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке государственного задания № 122030900064-9 Роспотребнадзора.

### Литература

- ВОЗ. Устойчивость к противомикробным препаратам. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 11.07.2023).
- O'Neill, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. – 2014. – 16 с.
- Guimarães, L.C. Inside the Pan-genome – Methods and Software Overview / L.C. Guimarães, J. Florczak-Wypsińska, L.B. de Jesus [et al.]. – DOI: 10.2174/1389202916666150423002311. – Текст: электронный // *Curr Genomics*. – 2015. – №16(4). – С.245-252.
- Crits-Christoph, A. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome / A. Crits-Christoph, H.A. Hallowell, K. Koutouvalis [et al.]. – DOI:10.1080/19490976.2022.2055944. – Текст электронный // *Gut microbes*. – 2022. – №14(1).
- Singh, S. The human gut resistome: Current concepts & future prospects / S. Singh, N. Verma, N. Taneja. – DOI:10.4103/ijmr.IJMR\_1979\_17. – Текст электронный // *Indian J Med Res*. – 2019. – №150(4). – С.345-358.
- van Schaik, W. The human gut resistome / W. van Schaik. – DOI:10.1098/rstb.2014.0087. – Текст электронный // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2015. – №370(1670).
- Despotovic, M. Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health / M. Despotovic, L. de Nies, S.B. Busi [et al.]. – DOI:10.1016/j.mib.2023.102291. – Текст электронный // *Curr Opin Microbiol*. – 2023.

8. Toprak, E. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection / E. Toprak, A. Veres, J.B. Michel [et al.]. — DOI:10.1038/ng.1034. — Текст электронный // Nat Genet. — 2011. — №44(1). — С.101-105.
9. Shah, T. The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases / T. Shah, Z. Baloch, Z. Shah [et al.]. — DOI:10.3390/ijms22126597. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(12).
10. McInnes, R.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome / R.S. McInnes, G.E. McCallum, L.E. Lamberte [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2020.02.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2020. — №53. — С.35-43.
11. Martinez, J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria / J.L. Martinez. — DOI:10.1016/j.ddtec.2014.02.001. — Текст электронный // Drug Discov Today Technol. — 2014. — №11. — С.33-39.
12. Агеевец, В.А. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп / В.А. Агеевец [и др.]. — DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. — Текст электронный // Антибиотики и Химиотерапия. — 2022. — № 67 (1–2). — С. 9–15.
13. Kern-Zdanowicz, I. pCTX-M3-Structure, Function, and Evolution of a Multi-Resistance Conjugative Plasmid of a Broad Recipient Range / I. Kern-Zdanowicz. — DOI:10.3390/ijms22094606. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(9).
14. Brinkac, L. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome / L. Brinkac, A. Voorhies, A. Gomez [et al.]. — DOI:10.1007/s00248-017-0985-z. — Текст электронный // Microb Ecol. — 2017. — №74(4). — С.1001-1008.
15. Rizvi, S.G. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study / S.G. Rizvi, S.Z. Ahammad. — DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.150873. — Текст электронный // Sci Total Environ. — 2022.
16. Rawson, T.M. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T.M. Rawson, L.S.P. Moore, N. Zhu [et al.]. — DOI:10.1093/cid/ciaa530. — Текст электронный // Clin Infect Dis. — 2020. — №71(9). — С.2459-2468.
17. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. — DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. — Текст электронный // Lancet. — 2020. — №395(10229). — С.1054-1062.
18. Kang, Y. Alterations of fecal antibiotic resistance in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure / Y. Kang, S. Chen, Y. Chen [et al.]. — DOI:10.1016/j.ijheh.2021.113882. — Текст электронный // Int J Hyg Environ Health. — 2022.
19. Su, Q. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients / Q. Su, Q. Liu, L. Zhang [et al.]. — DOI:10.1080/19490976.2022.2128603. — Текст электронный // Gut Microbes. — 2022. — №14(1).
20. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook, S. Malyutina, A.V. Kudryavtsev [et al.]. — DOI:10.12688/wellcomeopenres.14619.3. — Текст электронный // Wellcome Open Res. — 2018.
21. Li, Y. Asymptomatic and Symptomatic Patients With Non-severe Coronavirus Disease (COVID-19) Have Similar Clinical Features and Virological Courses: A Retrospective Single Center Study / Y. Li, J. Shi, J. Xia [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2020.01570. — Текст электронный // Front Microbiol. — 2020.
22. Singhal, S. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis / S. Singhal, P. Kumar, S. Singh [et al.]. — DOI:10.1186/s12877-021-02261-3. — Текст электронный // BMC Geriatr. — 2021. — №21(1).
23. Shokouhi, S. Resistance of Streptococcus Pneumoniae to Macrolides in Iran / S. Shokouhi, I. Alavi Darazam, A. Yazdanpanah. — Текст электронный // Tanaffos. — 2019. — №18(2). — С.104-111.
24. Berbel, D. An Overview of Macrolide Resistance in Streptococci: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics / D. Berbel, A. González-Díaz, G. López de Egea [et al.]. — DOI:10.3390/microorganisms10122316. — Текст электронный // Microorganisms. — 2022. — №10(12).
25. Sulayyim, H.J.A. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review / H.J.A. Sulayyim, R. Ismail, A.A. Hamid [et al.]. — DOI:10.3390/ijerph19191931. — Текст электронный // Int J Environ Res Public Health. — 2022. — №19(19).
26. Song, J.H. Macrolide resistance and genotypic characterization of Streptococcus pneumoniae in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) / J.H. Song, H.H. Chang, J.Y. Suh [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkh118. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2004. — №53(3). — С.457–463.
27. Wolter, N. Molecular basis and clonal nature of increasing pneumococcal macrolide resistance in South Africa, 2000-2005 / N. Wolter, A. von Gottberg, M. du Plessis [et al.]. — DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.01.013. — Текст электронный // International journal of antimicrobial agents. — 2008. — №32(1). — С.62-67.
28. Michels, N. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews / N. Michels, S. Zouliouich, B. Vanderbauwhede [et al.]. — DOI: 10.1111/obr.13409. — Текст электронный // Official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2022. — №23(4).
29. Kovaleva, A. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review / A. Kovaleva, H.H. Remmelts, G.T. Rijkers [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkr520. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2012. — №67(3). — С.530-540.
30. Камкин, Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации / Е.Г. Камкин [и др.]. — М., 2020 (версия 6-9).
31. Камкин, Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации / Е.Г. Камкин [и др.]. — М., 2021 (версия 10 от 8.02.2021).
32. Стецюк, О.У. О селекции устойчивости к макролидам / О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. — 2010. — № 12 (3). — С. 255–259. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-selektcii-ustoychivosti-k-makrolidam> (дата обращения: 12.07.2023).
33. Makarov, D.A. Antimicrobial resistance of commensal Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium from food-producing animals in Russia / D.A. Makarov, O.E. Ivanova, A.V. Pomazkova [et al.]. — DOI:10.14202/vetworld.2022.611-621. — Текст электронный // Vet World. — 2022. — №15(3). — С.611-621.
34. Berglund, F. Identification and reconstruction of novel antibiotic resistance genes from metagenomes / F. Berglund, T. sterlund, F. Boulund [et al.]. — DOI:10.1186/s40168-019-0670-1. — Текст электронный // Microbiome. — 2019. — №7(1).
35. Peng, Y. Gut microbiome and resistome changes during the first wave of the COVID-19 pandemic in comparison with pre-pandemic travel-related changes / Y. Peng, D.

Zhang, T. Chen [et al.]. — DOI:10.1093/jtm/taab067. — Текст электронный / Journal of travel medicine. — 2021. — №28(7).

36. Avdeev, S. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project / S. Avdeev, S. Rachina, Y. Belkova [et al.]. — DOI:10.3390/tropicalmed7050075. — Текст электронный // Trop Med Infect Dis. — 2022. — №7(5).

37. Woerther, P.L. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M / P.L. Woerther, C. Burdet, E. Chachaty, — DOI:10.1128/CMR.00023-13. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2013. — №26(4). — С.744-758.

38. Лазарева, И.В. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации / И.В. Лазарева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2016. — Т. 61, № 11–12. — С. 28–38.

39. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2015-2016 / М.В. Сухорукова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 49–56.

40. Walsh, T.R. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? / T.R. Walsh, M.A. Toleman, L. Poirel [et al.]. — DOI:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2005. — №18(2). — С.306-325.

41. van Duin, D. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / D. van Duin, Y. Doi. — DOI:10.1080/21505594.2016.1222343. — Текст электронный // Virulence. — 2017. — №8(4). — С.460-469.

42. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One-Health Response. 2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>. (дата обращения: 20.07.2023).

43. Zhao, Y. Gut microbiome and cardiovascular disease / Y. Zhao, Z. Wang. — DOI:10.1097/HCO.0000000000000720. — Текст электронный // Curr Opin Cardiol. — 2020. — №35(3). — С.207-218.

44. Violi, F. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease / F. Violi, V. Cammisotto, S. Bartimoccia [et al.]. — DOI:10.1038/s41569-022-00737-2. — Текст электронный // Nature reviews Cardiology. — 2023. — №20(1). — С.24-37.

45. Ciabattini, A. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses / A. Ciabattini, R. Olivieri, E. Lazzeri [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2019.01305. — Текст электронный // Frontiers in microbiology. — 2019. — №10.

46. Davies, N.G. Modeling the effect of vaccination on selection for antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae / N.G. Davies, S. Flasche, M. Jit [et al.]. — DOI:10.1126/scitranslmed.aaz8690. — Текст электронный // Science translational medicine. — 2021. — №13(606).

47. Mishra, R.P. Vaccines and antibiotic resistance / R.P. Mishra, E. Oviedo-Orta, P. Prachi [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2012.08.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2012. — №15(5). — С.596-602.

48. Кригер, Е.А. Оценка распространенности заболеваний с учетом диагностической эффективности тестов на примере использования серологических тестов для диагностики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Е.А. Кригер, А.М. Гржибовский, В.А. Постоев // Экология человека. — 2022. — Т. 29, № 5. — С. 301–309.

## References

1. VOZ. Ustoychivost' k antimikrobnym preparatam. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 11.07.2023).

2. O'Neill, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. — 2014. — 16 с.

3. Guimarães, L.C. Inside the Pan-genome — Methods and Software Overview / L.C. Guimarães, J. Florczak-Wyspianska, L.B. de Jesus [et al.]. — DOI: 10.2174/1389202916666150423002311. — Текст: электронный // Curr Genomics. — 2015. — №16(4). — С.245-252.

4. Crits-Christoph, A. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome / A. Crits-Christoph, H.A. Hallowell, K. Koutouvalis [et al.]. — DOI:10.1080/19490976.2022.2055944. — Текст электронный // Gut microbes. — 2022. — №14(1).

5. Singh, S. The human gut resistome: Current concepts & future prospects / S. Singh, N. Verma, N. Taneja. — DOI:10.4103/ijmr.IJMR\_1979\_17. — Текст электронный // Indian J Med Res. — 2019. — №150(4). — С.345-358.

6. van Schaik, W. The human gut resistome / W. van Schaik. — DOI:10.1098/rstb.2014.0087. — Текст электронный // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. — 2015. — №370(1670).

7. Despotovic, M. Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health / M. Despotovic, L. de Nies, S.B. Busi [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2023.102291. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2023.

8. Toprak, E. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection / E. Toprak, A. Veres, J.B. Michel [et al.]. — DOI:10.1038/ng.1034. — Текст электронный // Nat Genet. — 2011. — №44(1). — С.101-105.

9. Shah, T. The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases / T. Shah, Z. Baloch, Z. Shah [et al.]. — DOI:10.3390/ijms22126597. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(12).

10. McInnes, R.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome / R.S. McInnes, G.E. McCallum, L.E. Lamberte [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2020.02.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2020. — №53. — С.35-43.

11. Martinez, J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria / J.L. Martinez. — DOI:10.1016/j.ddtec.2014.02.001. — Текст электронный // Drug Discov Today Technol. — 2014. — №11. — С.33-39.

12. Agevets, V.A. Sravnitel'naya aktivnost' karbapenemicheskikh antibiotikov v otnoshenii grammo-negativnykh proizvoditeley karbapenemaza razlichnykh grupp/ V.A. Agevets, O.S. Sulyan, A.A. Avdeeva [i dr.]. — DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. — Текст электронный // Antibiotiki i khimioterapiya. — 2022. — №. 67 (1-2). — С.9-15.

13. Kern-Zdanowicz, I. pCTX-M3-Structure, Function, and Evolution of a Multi-Resistance Conjugative Plasmid of a Broad Recipient Range / I. Kern-Zdanowicz. — DOI:10.3390/ijms22094606. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(9).

14. Brinkac, L. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome / L. Brinkac, A. Voorhies, A. Gomez [et al.]. — DOI:10.1007/s00248-017-0985-z. — Текст электронный // Microb Ecol. — 2017. — №74(4). — С.1001-1008.

15. Rizvi, S.G. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study / S.G. Rizvi, S.Z. Ahammad. — DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.150873. — Текст электронный // Sci Total Environ. — 2022.

16. Rawson, T.M. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T.M. Rawson, L.S.P. Moore, N.



- Zhu [et al.]. — DOI:10.1093/cid/ciaa530. — Текст электронный // Clin Infect Dis. — 2020. — №71(9). — С.2459-2468.
17. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. — DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. — Текст электронный // Lancet. — 2020. — №395(10229). — С.1054-1062.
18. Kang, Y. Alterations of fecal antibiotic resistance in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure / Y. Kang, S. Chen, Y. Chen [et al.]. — DOI:10.1016/j.ijheh.2021.113882. — Текст электронный // Int J Hyg Environ Health. — 2022.
19. Su, Q. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients / Q. Su, Q. Liu, L. Zhang [et al.]. — DOI:10.1080/19490976.2022.2128603. — Текст электронный // Gut Microbes. — 2022. — №14(1).
20. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook, S. Malyutina, A.V. Kudryavtsev [et al.]. — DOI:10.12688/wellcomeopenres.14619.3. — Текст электронный // Wellcome Open Res. — 2018.
21. Li, Y. Asymptomatic and Symptomatic Patients With Non-severe Coronavirus Disease (COVID-19) Have Similar Clinical Features and Virological Courses: A Retrospective Single Center Study / Y. Li, J. Shi, J. Xia [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2020.01570. — Текст электронный // Front Microbiol. — 2020.
22. Singhal, S. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis / S. Singhal, P. Kumar, S. Singh [et al.]. — DOI:10.1186/s12877-021-02261-3. — Текст электронный // BMC Geriatr. — 2021. — 21(1).
23. Shokouhi, S. Resistance of Streptococcus Pneumoniae to Macrolides in Iran / S. Shokouhi, I. Alavi Darazam, A. Yazdanpanah. — Текст электронный // Tanaffos. — 2019. — №18(2). — С.104-111.
24. Berbel, D. An Overview of Macrolide Resistance in Streptococci: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics / D. Berbel, A. González-Díaz, G. López de Egea [et al.]. — DOI:10.3390/microorganisms10122316. — Текст электронный // Microorganisms. — 2022. — №10(12).
25. Sulayyim, H.J.A. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review / H.J.A. Sulayyim, R. Ismail, A.A. Hamid [et al.]. — DOI:10.3390/ijerph19191931. — Текст электронный // Int J Environ Res Public Health. — 2022. — №19(19).
26. Song, J.H. Macrolide resistance and genotypic characterization of Streptococcus pneumoniae in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) / J.H. Song, H.H. Chang, J.Y. Suh [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkh118. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2004. — №53(3). — С.457 – 463.
27. Wolter, N. Molecular basis and clonal nature of increasing pneumococcal macrolide resistance in South Africa, 2000-2005 / N. Wolter, A. von Gottberg, M. du Plessis [et al.]. — DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.01.013. — Текст электронный // International journal of antimicrobial agents. — 2008. — №32(1). — С.62-67.
28. Michels, N. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews / N. Michels, S. Zouiouich, B. Vanderbauwhede [et al.]. — DOI: 10.1111/obr.13409. — Текст электронный // Official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2022. — №23(4).
29. Kovaleva, A. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review / A. Kovaleva, H.H. Remmelts, G.T. Rijkers [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkr520. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2012. — №67(3). — С.530-540.
30. Kamkin, E.G. [i dr.]. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Moskva: 2020 (versiya 6-9).
31. Kamkin, E.G. [i dr.]. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Moskva: 2021 (versiya 10 ot 8.02.2021).
32. Stetsyuk, O.U. On the selection of resistance to macrolides / O.U. Stetsyuk, I.V. Andreeva // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. — 2010. — №. 12 (3). — С.255-259. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-selektivnoy-uyuchivosti-k-makrolidam> (дата обращения: 12.07.2023).
33. Makarov, D.A. Antimicrobial resistance of commensal Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium from food-producing animals in Russia / D.A. Makarov, O.E. Ivanova, A.V. Pomazkova [et al.]. — DOI:10.14202/vetworld.2022.611-621. — Текст электронный // Vet World. — 2022. — №15(3). — С.611-621.
34. Berglund, F. Identification and reconstruction of novel antibiotic resistance genes from metagenomes / F. Berglund, T. Österlund, F. Bouldun [et al.]. — DOI:10.1186/s40168-019-0670-1. — Текст электронный // Microbiome. — 2019. — №7(1).
35. Peng, Y. Gut microbiome and resistome changes during the first wave of the COVID-19 pandemic in comparison with pre-pandemic travel-related changes / Y. Peng, D. Zhang, T. Chen [et al.]. — DOI:10.1093/jtm/taab067. — Текст электронный // Journal of travel medicine. — 2021. — №28(7).
36. Avdeev, S. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project / S. Avdeev, S. Rachina, Y. Belkova [et al.]. — DOI:10.3390/tropicalmed7050075. — Текст электронный // Trop Med Infect Dis. — 2022. — №7(5).
37. Woerther, P.L. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M / P.L. Woerther, C. Burdet, E. Chachaty, — DOI:10.1128/CMR.00023-13. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2013. — №26(4). — С.744-758.
38. Lazareva, I.V. Rasprostraneniye i antibakterial'naya rezistentnost' gramotritsatel'nykh bakteriy, produktentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotorykh drugikh regionakh Rossiyskoy Federatsii / I.V. Lazareva, V.A. Ageyevets, T.A. Yershova [i dr.] // Antibiotiki i khimioterapiya. — 2016. — Т. 61. — № 11-12. — С.28-38.
39. Sukhorukova, M.V. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriaceae v statsionarnykh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2015-2016 / M.V. Sukhorukova // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. — 2019. — Т. 21. — №2. — С. 49-56.
40. Walsh, T.R. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? / T.R. Walsh, M.A. Toleman, L. Poirel [et al.]. — DOI:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2005. — №18(2). — С.306-325.
41. van Duin, D. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / D. van Duin, Y. Doi. — DOI:10.1080/21505594.2016.1222343. — Текст электронный // Virulence. — 2017. — №8(4). — С.460-469.
42. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One-Health Response. 2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>. (дата обращения: 20.07.2023).
43. Zhao, Y. Gut microbiome and cardiovascular disease / Y. Zhao, Z. Wang. — DOI:10.1097/HCO.0000000000000720. —

Текст электронный // Curr Opin Cardiol. — 2020. — №35(3). — С.207-218.

44. Violi, F. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease / F. Violi, V. Cammisotto, S. Bartimoccia [et al.]. — DOI:10.1038/s41569-022-00737-2. — Текст электронный // Nature reviews Cardiology. — 2023. — №20(1). — С.24-37.

45. Ciabattini, A. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses / A. Ciabattini, R. Olivieri, E. Lazzeri [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2019.01305. — Текст электронный // Frontiers in microbiology. — 2019. — №10.

46. Davies, N.G. Modeling the effect of vaccination on selection for antibiotic resistance in Streptococcus pneumonia /

N.G. Davies, S. Flasche, M. Jit [et al.]. — DOI:10.1126/scitranslmed.aaz8690. — Текст электронный // Science translational medicine. — 2021. — №13(606).

47. Mishra, R.P. Vaccines and antibiotic resistance / R.P. Mishra, E. Oviedo-Orta, P. Prachi [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2012.08.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2012. — №15(5). — С.596-602.

48. Kriger, Ye.A. Otsenka rasprostranennosti zabolevaniy s uchedom diagnosticheskoy effektivnosti testov na primere ispol'zovaniya serologicheskikh testov dlya diagnostiki novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) / Ye.A. Kriger, A.M. Grzhibovskiy, V.A. Postoyev // Ekologiya cheloveka. — 2022. — Т. 29. — №5. — С. 301-309.

#### Авторский коллектив:

*Кригер Екатерина Анатольевна* — научный сотрудник международного центра научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

*Павленко Александр Владимирович* — научный сотрудник Научно-исследовательского института системной биологии и медицины; тел.: 8(495)332-01-01 доб. 149, e-mail: pavav@mail.ru

*Есин Юрий Игоревич* — студент Научно-исследовательского института системной биологии и медицины; тел.: 8(495)332-01-01 доб. 127, e-mail: iu.esin2015@yandex.ru

*Архипова Анна Леонидовна* — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института системной биологии и медицины; тел.: 8(495) 332-01-01 доб. 127, e-mail: kamfora3@gmail.com

*Ковальчук Светлана Николаевна* — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института системной биологии и медицины, к.б.н.; тел.: 8(495) 332-01-01 доб. 126, e-mail: s.n.kovalchuk@mail.ru

*Шагров Леонид Леонидович* — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-950-660-86-85, e-mail: leonidshagrov@mail.ru

*Белова Наталья Игоревна* — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-950-660-86-85, e-mail: leonidshagrov@mail.ru

*Цыварева Надежда Петровна* — студентка 6-го курса факультета медико-профилактического дела и медицинской биохимии Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-981-550-55-48, e-mail: nadia.tsywareva@yandex.ru

*Кудрявцев Александр Валерьевич* — заведующий международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Ph.D; тел.: +7-921-721-21-25, e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru

*Ильина Елена Николаевна* — главный научный сотрудник, заведующий лабораторией математической биологии и биоинформатики Научно-исследовательского института системной биологии и медицины, д.б.н., член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)332-01-01 доб. 103, e-mail: ilinaen@sysbiomed.ru